

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

HIPERTENSÃO NO DOENTE RENAL CRÓNICO: ANTES E DEPOIS DO TRANSPLANTE RENAL

Rita Luís Miranda da Silva

Orientador - **Maria de La Salette Soares Martins da Silva**

Porto, 2017

HIPERTENSÃO NO DOENTE RENAL CRÓNICO: ANTES E DEPOIS DO TRANSPLANTE RENAL

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Autor: Rita Luís Miranda da Silva

Categoria: 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade
do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto,
Portugal

Orientador: Maria de La Salete Soares Martins da Silva

Categoria: Doutoramento em Ciências Médicas pela Universidade do
Porto. Assistente de Medicina I do MIM do ICBAS/HSA-CHP. Assistente
Hospitalar Graduada de Nefrologia do HSA-CHP

Porto, 2017

1. ÍNDICE

2.	Agradecimentos.....	4
3.	Resumo.....	5
4.	Abstract	5
5.	Lista de Abreviaturas	6
6.	Objetivos	8
7.	Material e Métodos	8
8.	HTA.....	8
8.1	Epidemiologia.....	8
8.2	Definição	8
8.3	Etiologia	9
8.4	Fisiopatologia	9
9.	Lesão de órgãos-alvo na HTA.....	10
9.1	Coração	10
9.2	Vasos Sanguíneos	11
9.3	Cérebro	11
9.4	Olho	11
9.5	Rim.....	12
10.	DRC.....	13
10.1	Epidemiologia	13
10.2	Definição e Classificação.....	13
10.3	Fisiopatologia.....	13
10.4	Etiologia	14
11.	Relação HTA-DRC	14
12.	Causas/fatores de risco para HTA no doente renal crónico.....	14
13.	Fatores de risco para manutenção/surgimento de novo da HTA nos DTR	16
14.	Regimes de Imunossupressão mais utilizados e risco inerente de HTA	17
15.	Regime anti-hipertensivo a adotar nos DTR	19
16.	Parâmetros clínicos/laboratoriais mais adequados na vigilância dos DTR.....	21
17.	Conclusão	22
18.	Referências Bibliográficas	24
19.	Anexos.....	30

2. AGRADECIMENTOS

À Dra. La Salete Martins, pela orientação exímia, assertiva e clara desta tese e pelos esclarecimentos oportunos e céleres a todas as minhas dúvidas.

À minha família e ao Joaquim, por todo o apoio e motivação.

Aos meus amigos, pela força e ajuda, indispensáveis à concretização desta etapa.

3. RESUMO

A hipertensão arterial e a doença renal crônica são duas entidades com uma importante prevalência e impacto na saúde mundial. São múltiplos os fatores que interligam estas duas doenças e inúmeros os mecanismos fisiopatológicos lesionais da hipertensão arterial no indivíduo com essa condição. A lesão renal, causa e consequência da hipertensão arterial, pode evoluir para doença renal terminal. Mesmo após o transplante renal bem-sucedido, a hipertensão pode não desaparecer, existindo variadíssimos mecanismos e fatores que condicionam a sua perpetuação ou surgimento *de novo*. A terapêutica imunossupressora, indispensável à sobrevivência do aloenxerto, é por si só uma das causas de manutenção da hipertensão no período pós-transplante e um fator de risco para o seu surgimento *de novo*. A prescrição desta terapêutica deve ser individualizada por forma a minimizar não só o risco de rejeição aguda, mas também a ocorrência de hipertensão. O uso judicioso dos fármacos anti-hipertensores disponíveis é essencial. O esquema anti-hipertensor ideal nestes doentes ainda continua por definir, sendo que a escolha deve sempre recair sobre o que melhor coloca a pressão arterial nos seus valores alvo. Sendo a hipertensão um dos fatores de risco cardiovascular melhor documentado e a doença cardiovascular a principal causa de morbidade e mortalidade nos doentes transplantados renais, bem como nos doentes renais crônicos terminais não transplantados, facilmente se depreende da importância que o controlo da hipertensão tem em termos de saúde global e económicos.

Palavras-chave: Hipertensão arterial, doença renal crônica, lesão órgão-alvo, transplante renal, imunossupressão, hipertensão pós-transplante, fármacos anti-hipertensores

4. ABSTRACT

Arterial hypertension and chronic kidney disease are two entities that hold an important prevalence and impact on global health. There are multiple factors that connect these two diseases as well as innumerable hypertensive physiopathological mechanisms that cause lesion in individuals affected by hypertension. Renal damage, both cause and consequence of arterial hypertension, can evolve into end-stage renal disease. Hypertension may not disappear even after a successful kidney transplant and there are multiple mechanisms and factors promoting its perpetuation or *de novo* appearance. Immunosuppressive therapy, essential to allograft survival, is by itself one of the many causes of hypertension maintenance in the post-transplant period, as well as a risk factor for its *de novo* appearance. Prescription of this therapy should be individualized to mitigate not only the risk of acute rejection, but also the occurrence of hypertension. The judicious use of antihypertensive agents is crucial. The ideal antihypertensive scheme in these patients is yet to be defined and the choice should always rely on which one puts the levels of blood pressure within their target values the best. Being hypertension one of the best documented cardiovascular risk factors and cardiovascular disease the main cause of morbidity and mortality both in kidney transplant patients and in non-transplant end-stage renal disease patients, one can easily understand the importance of hypertension control in terms of global health and economically.

Key-words: Arterial hypertension, chronic kidney disease, target organ damage, kidney transplant, immunosuppression, post-transplant hypertension, antihypertensive drugs

5. LISTA DE ABREVIATURAS

ABPM – medição em ambulatório da pressão arterial
ADH – hormona anti-diurética
AgII – angiotensina II
AIT – acidente isquémico transitório
AR – artéria renal
ARAs – antagonistas dos recetores da angiotensina II
AT-1R – recetor da angiotensina II do tipo 1
AT/FI – atrofia tubular/fibrose intersticial
ATG – globulina anti-timócito
AVC – acidente vascular cerebral
AZT – azatioprina
BCC – bloqueadores dos canais de cálcio
BHE – barreira hematoencefálica
CMV – citomegalovírus
CNIs – inibidores da calcineurina
CrS – creatinina sérica
CS – corticoesteróides
CsA – ciclosporina
CyC – cistatina C
DAP – doença arterial periférica
DCV- doenças cardiovasculares
DLM – doença de lesões mínimas
DM – diabetes mellitus
DM1 – diabetes mellitus tipo 1
DM2 – diabetes mellitus tipo 2
DPV – doença dos pequenos vasos
DRC – doença renal crónica
DRP – doença renal poliquística
DRPAD – doença renal poliquística autossómica dominante
DRT – doença renal terminal
DTR – doentes transplantados renais
EAM – enfarte agudo do miocárdio
ESC – European Society of Cardiology
ES-MPS – enteric-coated mycophenolate sodium
eTFG – taxa de filtração glomerular estimada
FA – fibrilação auricular
FRE – função retardada do enxerto
FSC – fluxo sanguíneo cerebral
FSR – fluxo sanguíneo renal
GESF – glomerulosclerose segmentar focal
GN – glomerulonefrites
GNM – glomerulonefrite membranosa
GNMP – glomerulonefrite membranoproliferativa
GNPT – Glomerulonefrite pós-transplante
HTA – hipertensão arterial

HVE – hipertrofia do ventrículo esquerdo
ICC – insuficiência cardíaca congestiva
IECAs – inibidores da enzima convertase da angiotensina
IL2-RA – antagonista dos recetores de interleucina-2
IMC – índice de massa corporal
IR – insuficiência renal
MCPA – medição em consultório da pressão arterial
MMF – micofenolato de mofetil
m-TORi – mammalian target of rapamycin inhibitor
NO – óxido nítrico
PA – pressão arterial
PAD – pressão arterial diastólica
PAS – pressão arterial sistólica
pmp – por milhão de população
RA – rejeição aguda
RVR – resistência vascular renal
RVS – resistência vascular sistémica
SAOS – síndrome da apneia obstrutiva do sono
SNS – sistema nervoso simpático
SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAC – tacrolimus
TFG – taxa de filtração glomerular
TIF – tempo de isquemia fria
TIQ – tempo de isquemia quente
TR – transplante renal
TSR – terapias de substituição renal
VE – ventrículo esquerdo

6. OBJETIVOS

Com este trabalho tenciono realizar uma revisão sobre o conhecimento atual relativo à HTA nos períodos pré e pós-transplante renal, bem como salientar a importância desta patologia no que concerne ao seu impacto na sobrevida e na qualidade de vida dos doentes.

7. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste artigo de revisão bibliográfica foi efetuada uma pesquisa de artigos em que os assuntos major consistissem em “Hipertensão Arterial”, “Doença Renal Crónica” “Transplante Renal” e “Hipertensão pós-transplante renal”, no site de publicação científica da base MEDLINE – Pubmed, bem como nos sites American Journal of Kidney Diseases (AJKD) e Circulation.

Os artigos foram selecionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Apenas foram selecionados artigos publicados nos últimos 17 anos (2000-2017) e em inglês ou português. A pesquisa incluiu também o estudo dos artigos referenciados na bibliografia dos artigos analisados.

8. HTA

8.1 EPIDEMIOLOGIA

A HTA é uma elevação crónica da PA que representa, atualmente, um sério problema de saúde pública, constituindo-se um fator de risco major para DCV, AVC e IR.(1) No decurso da última década, esta tornou-se o principal fator de carga global de doença e o fator de risco cardiovascular modificável mais frequente. Em 2013, a OMS(2) relatou que as DCV eram responsáveis por cerca de 17 milhões de mortes anuais em todo o Mundo, sendo que 9,4 milhões destas eram atribuídas a complicações decorrentes da HTA. A prevalência da HTA tem vindo a aumentar e somente uma minoria dos doentes atinge os valores recomendados de PA com o tratamento.(1, 3)

Em 2008, a HTA afetava aproximadamente 40% da população mundial com idade superior a 25 anos, revelando um acréscimo de 400 milhões de novos casos desde 1980.(2) Na população europeia, a prevalência de HTA ronda os 30-45%, observando-se um aumento acentuado com o envelhecimento.(4) Nos E.U.A, entre 2011-2014, a prevalência estimada de HTA na população com idade ≥ 18 anos foi de 29%.(5) Em Portugal, em 2014, foi reportada uma prevalência de 42,2% de HTA na população nacional, tendo-se verificado melhores níveis de consciencialização, tratamento e controlo.(6)

8.2 DEFINIÇÃO

A HTA pode ser definida como o nível de PA a partir do qual a instituição de regime terapêutico reduz a morbilidade e mortalidade associadas à PA elevada. Os critérios clínicos atuais para a definição de HTA geralmente são baseados na média de duas ou mais medições da PA, na posição sentada, em pelo menos duas determinações em ambulatório.(4, 7)

Segundo a ESC, um valor de PAS ≥ 140 mmHg e/ou um valor de PAD ≥ 90 mmHg definem HTA nos adultos.(4) A classificação dos níveis medidos de PA (tabela 1) é

importante para, juntamente com outros fatores de risco, estratificar o risco cardiovascular total e ajustar a abordagem terapêutica.

8.3 ETIOLOGIA

Etiologicamente, a HTA é classificada em essencial ou secundária. A HTA essencial - ou primária - é a forma mais comum de HTA, acometendo aproximadamente 80-95% dos doentes hipertensos.(7) A HTA primária tende a ser familiar e presume-se que seja o resultado da interação entre fatores ambientais, demográficos e genéticos. Estima-se que aproximadamente 30-70% das diferenças interindividuais observadas em doentes hipertensos sejam influenciadas por fatores genéticos.(8) Trata-se de uma doença de causas desconhecidas, mas que possui um conjunto de fatores de risco que aumentam a sua probabilidade de desenvolvimento, nomeadamente: idade avançada, raça negra, IMC elevado, insulinoresistência, dislipidemia, tabagismo, história familiar de HTA, consumo elevado de álcool e sal, sedentarismo e stress.(9)

A HTA secundária consiste na presença de uma patologia subjacente que é responsável pelo desenvolvimento de PA elevada. Ocorre em aproximadamente 5-20% dos doentes hipertensos e a doença de base pode ser a única causa de HTA ou um fator contribuinte num doente já portador de HTA primária.(10)

As causas da HTA secundária são divididas em renais, renovascular, endócrinas, neurogênicas, farmacológicas/drogas e outras (tabela 2).(7, 8, 10) A hipertensão renovascular resulta da obstrução/estenose da AR e é observada em aproximadamente 1% dos doentes hipertensos.(8) A sua principal é a doença aterosclerótica, que é extremamente comum nos indivíduos mais idosos, seguida da displasia fibromuscular que afeta mais frequentemente jovens mulheres.(7, 8) As causas endócrinas de HTA secundária geralmente são acompanhadas de achados físicos típicos. A SAOS também constitui uma causa de HTA secundária, estando a hipertensão presente em >50% destes doentes.(7)

8.4 FISIOPATOLOGIA

A PA é o produto do débito cardíaco e da RVS. A RVS está caracteristicamente elevada na HTA devido a alterações estruturais, mecânicas e funcionais das pequenas artérias.(11) O aumento da RVS em doentes hipertensos está relacionado com o estreitamento do lúmen vascular.(11) O tônus vascular pode ser elevado por aumento da estimulação do adrenoreceptor- α ou da libertação de péptidos vasopressores como a AngII ou as endotelinas.(12) O "remodeling" vascular consiste em alterações estruturais adaptativas à HTA crónica que com o tempo se tornam maladaptativas, resultando em modificações na espessura da parede vascular e no diâmetro do lúmen. Estas alterações estruturais são geralmente acompanhadas por disfunção endotelial, caracterizada por uma vasodilatação deficitária e um fenótipo pro-inflamatório e pro-trombótico.(13) Os doentes hipertensos podem ter artérias mais rígidas devido a arteriosclerose, resultando numa diminuição da complacência vascular.(7) A própria disfunção endotelial, que se desenvolve ao longo do tempo com o envelhecimento e HTA, contribui funcionalmente para o aumento da rigidez arterial.(11) A vasodilatação endotelial dependente do NO - um potente vasodilatador com efeitos anti-inflamatórios e anti-trombóticos - encontra-se deficitária nos doentes hipertensos, porém, os níveis circulantes de endotelina estão aumentados em alguns destes doentes, resultando numa maior vasoconstrição.(7, 11) A redução da síntese ou libertação de NO verificada

na disfunção endotelial contribui para o aumento da espessura da parede dos vasos e para a vasodilatação deficitária.(11)

Nos doentes hipertensos verifica-se um desequilíbrio autonómico com aumento da atividade do SNS. Esta eleva a PA e contribui para o desenvolvimento e manutenção da HTA através do aumento do débito cardíaco, da RVS e retenção de fluídos.(11) Os mecanismos de aumento da atividade do SNS na hipertensão são complexos e envolvem o "resetting" dos barorreflexos e a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores.(11, 12) Este "resetting" parece ser mediado, em parte, por uma ação central da AgII.(11) A estimulação simpática crónica induz "remodeling" vascular e HVE.

A estimulação simpática provoca libertação de renina que fomenta a produção de AgII. A AgII eleva a PA através da constrição dos vasos de resistência, da síntese e libertação de aldosterona, da reabsorção de sódio tubular renal e do aumento do fluxo simpático.(11) Também induz hipertrofia e hiperplasia das células cardíacas e vasculares. A ativação do AT1R estimula a vasoconstrição e a secreção de aldosterona.(7, 11) Presume-se que a AgII também desempenhe um papel na patogénese da aterosclerose através de uma ação celular direta na parede dos vasos(7), contribuindo posteriormente para a instabilidade das placas ateroscleróticas. O excesso de AgII tecidual pode contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose, HVE, ICC, AVC, IR, EAM e aneurisma arterial nos doentes hipertensos.(7, 11)

9. LESÃO DE ÓRGÃOS-ALVO NA HTA

9.1 CORAÇÃO

A doença cardíaca hipertensiva resulta de adaptações estruturais e funcionais à PA elevada, sendo que estas conduzem a HVE, disfunção diastólica, ICC, arritmias e alterações do fluxo sanguíneo decorrentes de doença aterosclerótica coronária e doença microvascular.(14, 15) Consequentemente, indivíduos hipertensos com doença cardíaca hipertensiva têm maior risco de desenvolverem EAM, ICC, FA, AVC e morte súbita.(14, 15) A HVE desempenha um papel central no desenvolvimento da doença cardíaca hipertensiva e representa um fator de risco para eventos cardiovasculares.(14, 16, 17) A sobrecarga de pressão crónica, induzida pelo aumento da RVS e da rigidez vascular, provoca hipertrofia do músculo cardíaco.(12) Quando a hipertrofia do VE não consegue mais compensar o aumento da pós-carga imposta pela HTA, ocorre dilatação deste com subsequente disfunção sistólica, conduzindo a uma diminuição do débito cardíaco e ICC.(15-17)

A reserva de fluxo coronário, definida como a capacidade máxima de fluxo sanguíneo coronário de forma a manter o trabalho miocárdico e a pressão de perfusão constantes(17), está reduzida na HVE induzida pela HTA.(15-17) A hipertrofia dos cardiomiócitos não é acompanhada por um aumento síncrono no número de capilares coronários, gerando uma situação potenciadora de isquemia.(17) A disfunção endotelial contribui para um fornecimento inadequado de oxigénio aos cardiomiócitos.(16, 17) Todas estas alterações predis põem ao desenvolvimento de doenças cardíacas isquémicas, como EAM, que constituem o evento cardiovascular mais comum entre os hipertensos.(15)

Os hipertensos são mais propensos a ter arritmias auriculares e ventriculares.(15) O difícil preenchimento diastólico do VE hipertrofiado provoca dilatação da aurícula esquerda e congestão venosa pulmonar.(15) A dilatação auricular esquerda predis põe

ao surgimento de FA.(15) A presença de fibrose miocárdica predispõe a ectopia ventricular e a arritmias que podem provocar morte cardíaca súbita.(15)

9.2 VASOS SANGUÍNEOS

A vasculopatia hipertensiva caracteriza-se pelo remodeling vascular e disfunção endotelial.(13, 16) A associação destes dois mecanismos predispõe ao desenvolvimento de aterosclerose vascular que representa o principal problema subjacente ao desenvolvimento de AVC, DAP e doença coronária.(18) Na DAP verifica-se que a HTA predispõe e acelera o seu desenvolvimento(18, 19) e que a sua prevalência é maior nos doentes hipertensos comparativamente aos normotensos.(18) A presença de DAP em hipertensos associa-se a maior risco de AVC e EAM.(19)

9.3 CÉREBRO

Excluindo a idade, a HTA é o fator de risco mais importante para a patologia cerebrovascular que conduz a AVC e demência, com a agravante de que se trata de um fator de risco modificável.(20)

Os vasos sanguíneos cerebrais são o principal alvo dos efeitos deletérios da HTA no cérebro. As suas alterações estruturais e funcionais provocam muitas das modificações neuropatológicas responsáveis pelos défices cognitivos, incluindo danos na substância branca, microenfartes, micro-hemorragias, enfartes cerebrais silenciosos e atrofia cerebral.(20) A doença de Alzheimer e as doenças cerebrovasculares são as duas principais causas de declínio cognitivo, representando aproximadamente 80% dos casos.(20)

A presença crónica de HTA promove aterosclerose nas artérias extra e intracranianas, aumentando o risco de eventos como AIT e AVC.(20) 80-85% dos AVCs são de natureza isquémica e 15-20% destes resultam de hemorragia intracraniana.(17)

Alterações nas pequenas artérias e arteríolas que irrigam a substância branca subcortical e dos núcleos basais e que são decorrentes da disfunção endotelial, arteriosclerose e de alterações da BHE provocam DPV.(20) A DPV representa a principal causa de lesões hemisféricas cerebrais da substância branca e de enfartes lacunares, que estão, por seu turno, fortemente associados à HTA crónica.(17, 20)

A HTA causa o deslocamento para a direita da curva da autorregulação cerebral, permitindo que o nível de perfusão cerebral se mantenha constante mediante valores mais elevados de PA. Esta mudança protege a circulação cerebral dos efeitos nocivos da PA elevada, porém pode causar lesão cerebral isquémica se ocorrerem reduções súbitas ou significativas da PA. A encefalopatia hipertensiva está relacionada com a falha na autorregulação do FSC no limite de pressão superior, conduzindo a vasodilatação e hiperperfusão, o que resulta em aumentos maciços do FSC, lesão da BHE e edema cerebral.(20)

9.4 OLHO

A HTA está associada a uma ampla gama de doenças oculares como retinopatia e coroidopatia hipertensivas, oclusão da veia central da retina, embolia arteriolar retiniana, glaucoma, entre outras. A HTA associa-se a uma redução do número de arteríolas e vénulas perifoveais. Esta diminui o fluxo circulatório coroidal e aumenta a pressão intraocular.(21)

A retinopatia hipertensiva é possivelmente a principal patologia ocular associada à HTA. A circulação da retina sofre uma série de alterações fisiopatológicas em resposta à HTA. Inicialmente ocorre vasoespasmo e aumento do tônus arteriolar da retina decorrentes de mecanismos auto-reguladores locais. Subsequentemente, estabelece-se um estado de esclerose no qual se verifica espessamento da túnica íntima, hiperplasia da média e degeneração hialina. Seguidamente, estabelece-se uma fase exsudativa com rotura da barreira hemato-retina, necrose dos músculos lisos e das células endoteliais, exsudação de sangue e lípidos e isquemia retiniana. Estas alterações manifestam-se como microaneurismas, hemorragias em chama-de-vela, exsudados duros e manchas algonodosas. O edema do disco ótico pode ocorrer nesta fase e normalmente indica PA severamente elevada. Macroaneurismas e oclusões de ramos venosos não são incomuns em doentes hipertensos crónicos.(22)

Como a circulação retiniana partilha características anatómicas, fisiológicas e embriológicas com a circulação cerebral, alterações nesta podem refletir alterações semelhantes na circulação cerebral.(21, 22) A presença de hemorragias retinianas, microaneurismas e manchas algonodosas está fortemente associada à ocorrência de AVC.(22) Sinais de retinopatia hipertensiva grave estão fortemente associados a doença cerebrovascular subclínica e predizem a incidência de AVC, ICC e mortalidade cardiovascular, independentemente dos níveis de PA e da presença de fatores de risco tradicionais.(21)

9.5 Rim

A extensão do dano renal provocado pela HTA é proporcional ao grau de exposição da microvasculatura renal à PA. Enquanto a estrutura arteriolar aferente permanecer intacta, a transmissão de valores elevados de PA à microvasculatura renal é impedida, evitando lesões agudas aos glomérulos. Todavia, se o aumento da PA exceder o intervalo de proteção autorregulatória, ocorre transmissão de PA elevada aos capilares glomerulares, causando dano renal. Na nefroesclerose maligna esta transmissão de PA elevada ao glomérulo desprotegido cursa com lesões vasculares e glomerulares agudas disruptivas com necrose fibrinoide nas arteríolas aferentes.(23)

A hipertensão glomerular decorrente da perda do mecanismo autorregulatório resulta em estiramento dos capilares glomerulares, hiperfiltração, disfunção endotelial e aumento da filtração glomerular de proteínas, colapso glomerular, com necrose segmentar e glomerulosclerose.(23)

A esclerose dos vasos pré-glomerulares causa uma redução adicional do FSR. A hiperfiltração de proteínas plasmáticas provoca proliferação mesangial e aumento da reabsorção tubular destas, conduzindo a inflamação tubulo-intersticial. A hipertensão glomerular induz mecanismos adaptativos como proliferação, remodelação e fibrose nas células glomerulares, endoteliais, mesangiais, podócitos, membrana basal e matriz extracelular. Estes mecanismos tornam-se mal-adaptativos a longo-prazo, conduzindo a glomerulosclerose. O dano na barreira de filtração glomerular causa apagamento dos podócitos e proteinúria. A lesão na membrana basal tubular facilita a passagem de produtos tubulares para o espaço intersticial e capilares peritubulares, acelerando a fibrose e a inflamação, enquanto que os cilindros proteicos podem obstruir o fluxo urinário, agravando a lesão tubulo-intersticial. Isto leva à isquemia e atrofia dos túbulos renais.(23)

Tudo isto conduz a perda de massa renal, levando a que os nefrónios remanescentes saudáveis desenvolvam hipertensão capilar glomerular acompanhada

de hiperfiltração, hipertrofia e glomerulosclerose. Estabelece-se, assim, um ciclo vicioso de dano renal e perda de nefrônios, conduzindo a hipertensão mais grave, hiperfiltração glomerular e dano renal adicional.(24)

A suscetibilidade à lesão renal hipertensiva varia entre indivíduos e tal deve-se provavelmente a interações complexas entre PA elevada, fatores parácrinos e endócrinos alterados, fatores genéticos e/ou presença de doença renal subjacente.(23)

10. DRC

10.1 EPIDEMIOLOGIA

A DRC é uma doença potencialmente fatal caracterizada pela perda progressiva e irreversível da função renal.(25) A crescente incapacidade renal em filtrar adequadamente o sangue dos produtos do catabolismo determina a necessidade de instituir TSR.(25)

Em 2010, a DRC ficou em 18º lugar na lista das principais causas de morte mundiais(26), e atualmente detém uma prevalência mundial a rondar os 11-13%.(27) Na população adulta norte-americana, a prevalência de DRC entre 2011-2014 foi aproximadamente 14,8%.(28) Portugal tem uma das mais elevadas taxas de DRC, segundo dados da USRDS-ESRD Database observam-se taxas de incidência e prevalência de 230 e 1737 pmp de doentes com DRT tratados, respetivamente. Tal corresponde ao 9º e ao 4º lugares a nível mundial, respetivamente.(29)

A DRC é reconhecida como fator de risco independente para DCV(26-28), sendo o risco cardiovascular inversamente proporcional à TFG, independentemente da presença de outros fatores de risco.(27) Por sua vez, as DCV mantêm-se como a principal causa de morte na maioria dos países desenvolvidos, sendo responsável por cerca de 41%(28) dos óbitos de doentes em diálise. Em doentes com DRC é mais frequente a morte por DCV do que a sua progressão para DRT.(28) A prevalência de DCV em doentes renais crónicos com ≥ 66 anos de idade é praticamente o dobro da observada em indivíduos da mesma idade sem DRC.(28)

10.2 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A DRC é definida pela existência de alterações patológicas renais, estruturais (e.g. alterações ecográficas) ou funcionais (e.g. albuminúria), com ou sem redução da TFG, durante pelo menos 3 meses, ou por um valor de $TFG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ durante pelo menos 3 meses, na presença ou não de lesão renal.(30) Está recomendado que a classificação da DRC seja feita com base na sua causa e nas categorias de TFG e de albuminúria(30), uma vez que estes parâmetros, juntamente com outros fatores de risco e comorbilidades, vão predizer o risco de progressão da DRC(figura 1). O estadio 5 corresponde à fase de DRT, a qual implicará a curto prazo a instituição de TSR.

10.3 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da DRC envolve dois grandes conjuntos de mecanismos de lesão: o primeiro engloba o grupo de mecanismos que instigam o dano inicial e que são intrínsecos à própria etiologia da DRC. O segundo compreende o conjunto de mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela perpetuação e progressão do dano renal e que são independentes da causa subjacente da DRC. No primeiro grupo, incluem-se as alterações do desenvolvimento e/ou integridade renais geneticamente

determinadas, a deposição de complexos imunes e as respostas inflamatórias resultantes, a inflamação persistente em certos tipos de GN, a expansão mesangial, o espessamento da membrana basal, a exposição a toxinas causadoras de doenças dos túbulos renais e do interstício, entre outros.(24) A lesão inicial induz um conjunto de mecanismos adaptativos iniciais que vão tentar manter a função renal . Eventualmente, estas adaptações de curto-prazo, como a hipertrofia e a hiperfiltração glomerulares, tornam-se mal-adaptativas, induzindo glomeruloesclerose e perda dos nefrônios remanescentes.(24) Ou seja, a longo-prazo, estes mecanismos adaptativos acabam por ser mecanismos de progressão de doença renal.(24)

10.4 ETIOLOGIA

Existe uma sobreposição entre fatores de risco e causas da DRC com muitas entidades, como HTA e DM, a representarem quer fatores de risco, quer causas de DRC. Muitos destes fatores também contribuem para a progressão da DRC. Fatores de risco para o desenvolvimento de DRC incluem obesidade infantil, HTA, DM, síndrome metabólica, dislipidemia, DCV, doença auto-imune, idade avançada, ascendência africana, história familiar de doença renal, baixo peso para a idade gestacional, episódio prévio de lesão renal aguda, presença de proteinúria, sedimento urinário anormal, anomalias estruturais do trato urinário, doença renal primária, condições sócio-econômicas desfavoráveis e certos fatores genéticos como doenças hereditárias com padrão Mendeliano como a DRPAD, a doença de Fabry e a doença de Alport, e as versões alélicas dos genes *MYH9* e *APOL1* cuja prevalência aumentada na população afro-americana parece ser responsável pela elevada frequência de DRC não-diabética nesta população.(24, 31, 32)

Atualmente, a DM representa a principal causa mundial de DRC, seguida pela HTA.(25, 26) Outras patologias como GN, DRPAD, refluxo vesico-ureteral, doenças auto-imunes e outras doenças quísticas e tubulointersticiais também constituem causas comuns de DRC.(24, 25)

11. RELAÇÃO HTA-DRC

Na sua relação com a HTA, a DRC pode ser causa ou consequência desta.(1, 33, 34) Se por um lado a deterioração da função renal provoca aumento da PA, por outro a presença sustentada de PA elevadas induz e agrava a disfunção renal.(1, 33-35) Independentemente de se tratar de uma HTA de origem extra-renal (essencial ou secundária) ou renal, o resultado final consiste em perda adicional de nefrônios e agravamento da HTA.

A HTA é um achado frequentemente observado em doentes renais crónicos(1, 7, 8, 36-39), afetando 67-92% destes(39), e cuja prevalência aumenta com o grau de disfunção renal. Segundo Paul Muntner et al.(2010)(38), a prevalência de HTA nos doentes renais crónicos foi aproximadamente 86%, tendo-se verificado que esta era inversamente proporcional à eTFG.

12. CAUSAS/FATORES DE RISCO PARA HTA NO DOENTE RENAL CRÓNICO

Virtualmente qualquer doença renal pode causar HTA, razão pela qual a doença renal primária constitui-se como a etiologia mais comum de HTA secundária(7, 8), acometendo aproximadamente 2-5% de todos os doentes hipertensos.(8) As patologias

glomerulares, as doenças intersticiais e a DRP são exemplos de doenças renais primárias associadas ao surgimento de HTA.(7, 8, 40) Todavia, nem todas estas patologias acarretam o mesmo risco de desenvolvimento de HTA.

Em 2003, Natalia Ridao et al.(40), verificaram que a prevalência de HTA em doentes renais diferiu grandemente consoante a nefropatia de base. Nos doentes com nefropatia diabética estabelecida, a prevalência da HTA rondou os 87% e no grupo dos doentes portadores de DRP esta atingiu 74%. Já no conjunto de doentes com nefropatias intersticiais crónicas e GN crónicas este valor decresceu para os 62% e 54%, respetivamente.

A HTA é duas vezes mais prevalente nos doentes diabéticos do que na população geral, verificando-se um aumento de 5-8% ao ano da PA média nos doentes diabéticos com nefropatia evidente.(41) A nefropatia diabética, que afeta 35% dos diabéticos tipo 1 e 25% dos tipo 2(41), é a etiologia mais comum de DRC nos doentes com DM e é a principal causa de DRT nos E.U.A. e em Portugal.(29, 42) A prevalência de HTA na nefropatia diabética aumenta a cada grau da DRC, aproximando-se dos 90% nos doentes com DRT.(42) As características e a história natural da HTA variam consoante o subtipo de diabetes: na DM2, devido à partilha de fatores de risco, a HTA tende a surgir antes do desenvolvimento da nefropatia e na DM1 a HTA ocorre tipicamente nos doentes com nefropatia evidente ou microalbuminúria.(42)

A DRPAD é a doença renal hereditária mais comum. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de quistos renais que ao sofrerem expansão progressiva provocam aumento e distorção da arquitetura e vasculatura renais, favorecendo a isquemia intrarrenal a estimulação do SRAA.(43, 44) Aproximadamente 5-7% dos casos de DRT na Europa e E.U.A são atribuídos à DRPAD. A HTA é altamente prevalente nos doentes com DRPAD com quase 60% dos doentes a exibirem HTA antes da ocorrência de qualquer redução na TFG.(43, 44)

A prevalência de HTA difere conforme o tipo de GN crónica. A GESF e a GNMP são referidas como GN associadas a maior prevalência de HTA.(35, 36, 40, 45) A nefropatia por IgA e a GNM também são frequentemente apontadas.(35, 36, 40, 45) Natalia Ridao et al.(40), reportaram o diagnóstico de HTA em 77% dos doentes com GESF e em 83% dos doentes com GNMP, em contrapartida, somente em 54% e 40% dos doentes com nefropatia por IgA e GNM, respetivamente, foi documentada HTA. Doentes com DLM geralmente apresentam valores normais de PA.(45).

Nas doenças tubulo-intersticiais não é típica a presença de valores elevados de PA, todavia, como em qualquer doença renal numa fase avançada, sobretudo se cursar com compromisso grave da filtração renal, estas podem induzir HTA por défice da TFG e hipervolemia. Geralmente, quando comparadas às doenças glomerulares, as patologias tubulo-intersticiais cursam com HTA menos severa.(7) Num estudo(40), a HTA foi diagnosticada em 5% dos doentes com tubulopatias e em 62% dos doentes com nefropatias intersticiais crónicas.

A presença de fatores de risco como idade avançada, género masculino, raça negra, IMC elevado, co-existência de DM, DCV ou SAOS, ingestão excessiva de sal e albuminúria em doentes renais aumenta o risco de desenvolvimento de HTA.(1, 37, 38, 40, 45)

A HTA representa um importante fator de risco para a progressão da DRC(1, 8, 33, 35, 37, 39), independentemente da doença renal de base, e para o estabelecimento de DRT.(7, 8, 33, 37) O risco relativo de desenvolvimento de DRT é 20 vezes superior

num doente renal crónico com PA>210/120mmHg do que num com níveis ideais de PA.(33, 37)

13. FATORES DE RISCO PARA MANUTENÇÃO/SURGIMENTO DE NOVO DA HTA NOS DTR

Comparativamente à diálise, o TR é a TSR preferida porque está associado a uma maior sobrevida global do doente, com um acréscimo médio de 11 anos de vida nos doentes pós-TR, incluindo diabéticos e idosos. Independentemente da faixa etária, os DTR têm um risco 68% inferior de morte comparativamente aos doentes mantidos em diálise.(46) Os TR de dadores vivos têm *outcomes* pós-transplante superiores aos dos dadores falecidos.(47)

A HTA é um achado clínico bastante comum nos doentes pós-TR. Previamente à introdução dos CNIs, a prevalência da HTA nos DTR era observada em cerca de metade dos doentes.(48) Atualmente, a prevalência oscila entre 50-80%.(49) Segundo Kasiske et al.(2004)(50) os valores mais elevados de PAS foram atingidos imediatamente após o TR, tendo decrescido ao longo do 1º ano pós-transplante. 12,4% dos doentes apresentaram-se normotensos no 1º ano pós-TR e somente 3,5% dos doentes eram verdadeiros normotensos, i.e., não estavam sob terapêutica anti-hipertensiva. Noutro estudo(51) apenas 10,5% da população da amostra manteve-se normotensa. Paoletti et al.(2009)(52) demonstraram que ao 1º ano pós-TR somente 5% dos doentes tinham alcançado os valores de PA alvo. A incapacidade de controlar adequadamente a PA pós-TR permanece entre os fatores não imunológicos mais importantes para a diminuição da sobrevida do enxerto e do doente e para o aumento da morbilidade cardiovascular.(53, 54) Considerando que as DCV são a principal causa de morte nesta população de doentes(48, 54, 55), facilmente se percebe a importância que o controlo da PA detém. Num estudo, a PA provou estar mais fortemente associada a dano no enxerto renal do que os fatores imunológicos tradicionais.(52)

A HTA pós-TR tem um impacto negativo nos *outcomes* a longo-prazo do TR: segundo um estudo por cada aumento de 10mmHg na PAS>140mmHg, o risco relativo de falência do enxerto e de morte do doente aumenta.(50) Segundo Opelz et al.(2005)(55), doentes com PAS>140mmHg no 1º ano pós-TR, mas que reduziram e controlaram a PA para valores ≤140mmHg aos 3 anos, melhoraram significativamente a sobrevida a longo-prazo comparativamente aos doentes que mantiveram HTA sustentada até ao 3º ano. Concluíram ainda que a redução da PAS, mesmo após vários anos de HTA pós-TR, está associada a melhor sobrevida global do doente e do enxerto em DTR.

A probabilidade de desenvolvimento *de novo* ou manutenção de HTA no período pós-TR varia consoante a presença de fatores de risco do dador, recetor e intrínsecos ao processo de transplantação, função do enxerto e imunossupressão. Relativamente aos fatores do dador, a presença de HTA, idade avançada, género feminino, história familiar de HTA e má qualidade de enxerto aumentam o risco de HTA pós-TR.(48-51, 54, 56, 57) Disparidade entre o tamanho do rim do dador e o do recetor também contribui para o desenvolvimento de HTA pós-TR, porque pode levar a uma insuficiência relativa de nefrónios e consequentemente a hiperfiltração mal-adaptativa e a hipertrofia e hipertensão glomerulares.(49, 54) Variantes genéticas do dador, incluindo polimorfismos nos genes ABCC2, ABCB1, CYP3A5, e APOL-1 estão associadas a risco incrementado de desenvolvimento de HTA pós-TR.(49) Rins de dadores portadores de

2 variantes APOL-1 de risco estão associados a maior risco de falência pós-TR.(58) Polimorfismos nos genes CYP3A5 e ABCB1 predisõem a maior nefrotoxicidade induzida pelos CNIs, que constitui, por si só, um fator de risco para o desenvolvimento de HTA.(59-62) Polimorfismos no gene ABCC2 estão associados a FRE(63), um fator de risco por si só.

IMC elevado, idade avançada, HVE e HTA pré-existent, DM, tipo de doença dos rins nativos e género masculino predisõem a HTA em recetores de TR.(50, 51, 56, 57) Recetores com nefrectomia bilateral dos rins nativos têm menor probabilidade de desenvolverem HTA pós-TR.(50)

Qualquer entidade que provoque disfunção do aloenxerto, com consequente declínio da filtração renal, predis põe ao aparecimento *de novo*/manutenção de HTA pós-TR. O TIF, TIQ, FRE, presença de RA (celular ou mediada por anticorpos), lesão crónica do aloenxerto (incluindo a nefropatia crónica do aloenxerto e a rejeição crónica mediada por anticorpos), doença glomerular recorrente ou *de novo* e microangiopatia trombótica contribuem para o surgimento de HTA pós-TR e para a disfunção do aloenxerto.(48, 49, 54, 57, 64, 65)

A nefropatia crónica do aloenxerto, renomeada pela classificação de Banff para AT/FI, é a 2ª principal causa de falência tardia do TR e é caracterizada por um declínio gradual da função renal após os primeiros 3 meses de transplante, na ausência de toxicidade induzida pelos CNIs, glomerulopatia recorrente ou *de novo* ou rejeição. Esta cursa com proteinúria e HTA.(48, 66)

A doença glomerular é a 3ª causa mais comum de perda tardia do aloenxerto. Um estudo(67) documentou a associação entre GNPT e o desenvolvimento gradual de disfunção e falência do aloenxerto, sobretudo nos recetores com doença glomerular pré-existente. Os tipos de GNPT que mais recorreram foram a GESF(31,3%), GNMP(25%) e a nefropatia por IgA(15,5%). No caso da GNMP, o tipo I detém uma taxa de recorrência de 25-65% e o tipo II de ~90%.(68)

A RA do aloenxerto geralmente cursa com HTA, e por seu turno, a presença de HTA pós-TR aumenta o risco de RA.(49, 69) Num estudo(50) recetores com ≥ 1 episódio de RA apresentaram maior PA do que os indivíduos sem nenhum episódio de RA.

Obstrução do trato urinário e estenose da AR pós-TR incrementam o risco de HTA pós-TR. A estenose da AR pós-TR é uma causa comum de HTA pós-TR cuja incidência varia entre 1-23%. Geralmente manifesta-se como HTA resistente e creatinina sérica elevada.(70) Os fatores de risco para o seu desenvolvimento incluem infecção por CMV, FRE, complicações na colheita do órgão e na técnica cirúrgica.(48)

14. REGIMES DE IMUNOSSUPRESSÃO MAIS UTILIZADOS E RISCO INERENTE DE HTA

Os fármacos imunossupressores são classificados em agentes de indução, manutenção e tratamento de RA.(71)

Os principais fármacos utilizados na fase de indução são os agentes biológicos, incluindo o ATG e alemtuzumab (agentes depletors de linfócitos) e o basiliximab (IL2-RA).(71, 72)

A terapêutica de indução deve incluir um agente biológico e os IL2-RA devem ser os agentes de 1ª linha.(73) Em doentes de alto risco imunológico, os IL2-RA devem ser preteridos pelos agentes depletors de linfócitos apesar destes aumentarem o risco de neoplasias e infeções. A ocorrência de HTA foi reportada com o uso de ATG, todavia

este também se pode associar a hipotensão.(74) O mesmo não se observa nem nos IL2-RA nem no alemtuzumab.

A terapêutica imunossupressora de manutenção inicia-se durante a indução e mantém-se a longo-prazo. Como o risco de RA é maior nos primeiros 3 meses após o TR, preconiza-se a administração de doses mais elevadas neste período, sendo depois reduzidas nos doentes estáveis de forma a minimizar a toxicidade.(73) Aos 2-4 meses após o TR, e na ausência de episódios de RA, devem-se usar as doses basais planeadas dos imunossupressores escolhidos.(73) Os imunossupressores de manutenção incluem os CS, os CNIs (TAC e CsA), os agentes anti-proliferativos (AZT, MMF e ES-MPS) e os m-TORi (sirolimus e everolimus). Segundo a KDIGO(73) o regime de manutenção deve ser duplo ou triplo e incluir a combinação de um CNI e um agente anti-proliferativo, com ou sem a adição de CS. O TAC é sugerido como o fármaco de 1ª linha dos CNIs, e o MMF/ES-MPS primeira escolha relativamente aos agentes proliferativos.(73) Dada a toxicidade inerente aos CS, a adoção de regimes de manutenção sem estes é cada vez mais comum, apesar do maior risco aparente de RA. Em doentes de baixo risco imunológico e que tenham recebido terapêutica de indução, recomenda-se uma terapêutica tripla com CNI–anti-proliferativo–CS, sendo que os CS podem ser descontinuados na primeira semana após o transplante.(73) Se os CS forem mantidos para além da 1ª semana é sugerido mantê-los para não aumentar o risco de RA.(73) O “timing” de descontinuação dos CS nos regimes imunossupressores de manutenção atuais ainda não é consensual.(75) Segundo Haller et al.(2017)(75), a descontinuação de CS após indução com IL2-RA nos primeiros 18 meses após o TR aumenta o risco de perda do aloenxerto. Todavia, um estudo recente(76) reportou uma incidência de RA comparável entre doentes sob regime com administração constante de CS e com descontinuação do CS ao 5º dia após o TR. Knight et al.(2010)(77) concluíram que apesar da descontinuação de CS aumentar o risco de RA, esta tem um efeito mínimo na função e sobrevida do enxerto e do doente e um benefício significativo no perfil cardiovascular com diminuição do risco de HTA.

Os CS e os CNI são os agentes de manutenção associados ao desenvolvimento *de novo*/manutenção da HTA.(73) Todavia, um estudo(78) demonstrou que o sirolimus produz um efeito hipertensivo semelhante à CsA, apesar de outro(79) ter revelado menor incidência de HTA no grupo com sirolimus comparativamente ao grupo com CsA. Num estudo para avaliar as diferenças entre 3 protocolos de imunossupressão (TAC+MMF+CS vs TAC+sirolimus0,5mg+CS vs TAC+sirolimus2mg+CS) verificou-se que o agravamento/surgimento *de novo* de HTA foi superior em ambos os grupos que incluíam sirolimus relativamente ao grupo com MMF.(80) A associação TAC+sirolimus exacerba a HTA, além de constituir uma combinação sinergicamente nefrotóxica associada a uma redução a longo-prazo da sobrevida do aloenxerto.(48)

Estudos indicam que comparativamente à CsA, o TAC apresenta menor risco de RA, perda do enxerto e morte do doente(81, 82), tornando-o atualmente no CNI de 1ª linha.(83) Os CNIs induzem HTA, podendo esta estar presente em >90% dos doentes transplantados tratados com estes agentes, principalmente nos medicados com CsA(48, 84). Doentes medicados com TAC apresentam uma redução dos valores de PA e da necessidade de fármacos anti-hipertensivos comparativamente aos tratados com CsA(85) e a conversão da CsA para TAC nos DTR melhora a função renal e reduz sustentadamente a PAS e PAD.(86) A administração de CsA induz hiperlipidemia e HTA, aumentando a morbilidade cardiovascular nos DTR. O TAC aparenta menor nefrotoxicidade do que a CsA, associando-se a maior sobrevida do aloenxerto e a menor

HTA e hiperlipidemia. Todavia, este aumenta o risco de desenvolvimento de DM.(86) Crê-se que a HTA induzida pelos CNIs resulte do aumento do tônus simpático, da retenção renal de sódio e água, da RVS, vasoconstrição das arteríolas aferentes pré-glomerulares e da ativação do SRAA.(83, 87, 88)

Regimes de imunossupressão com descontinuação de CS demonstram uma incidência de HTA significativamente inferior aos regimes com manutenção a longo-prazo dos CS.(77, 89) Andrade-Sierra et al.(2016)(76) reportou que a incidência de HTA no grupo de doentes com regime imunossupressor com descontinuação dos CS foi inferior ao do grupo controlo que mantinha um regime de manutenção com CS(3% vs 35%), tendo observado igualmente que o primeiro grupo necessitava de menos fármacos anti-hipertensivos(8% vs 50%). Os CS induzem HTA através da retenção de sódio mediada pela ativação dos recetores mineralocorticóides renais, resposta exagerada aos vasoconstritores, ativação dos recetores AT-1R e diminuição da produção endotelial de vasodilatadores. A incidência estimada de HTA associada aos CS é de 15%, sendo o efeito mais elevado nos doentes com HTA pré-existente.(48, 83) A monitorização a longo-prazo das doses dos agentes imunossupressores deve fazer parte do follow-up dos DTR.(90)

15. REGIME ANTI-HIPERTENSIVO A ADOTAR NOS DTR

A definição de HTA adotada para os DTR é igual à da população geral – PAS \geq 140mmHg e/ou PAD \geq 90mmHg(91) – todavia, não existe um consenso universal.(51) A European Best Practice Guidelines(2002)(92) recomenda como valores alvo terapêuticos PA<130/85mmHg para os DTR não proteinúricos e PA<125/75mmHg para os proteinúricos. Já a KDIGO(2012)(93) estabelece como valores alvo terapêuticos: PAS \leq 130mmHg e PAD \leq 80mmHg, em DTR com idade \geq 18 anos, independentemente do nível de albuminúria.

A HTA pós-TR é um fator de risco para disfunção e falência do aloenxerto e para o desenvolvimento de DCV(51, 91, 93), logo, o tratamento anti-hipertensivo nos DTR tem 2 principais objetivos: prolongar a sobrevida do aloenxerto e diminuir o risco cardiovascular.(48) Apesar de não existir muita informação relativa à influência das alterações do estilo de vida no desenvolvimento/agravamento da HTA pós-TR, crê-se que estas possam ser aplicadas aos DTRs.(48, 49, 88, 91) Um estudo(94) reportou que mediante uma ingestão máxima diária de 70mmol de sódio a PAS pode reduzir em 4-5 mmHg. Segundo a KDIGO(2012)(93), qualquer classe de agentes anti-hipertensivos pode ser usada no tratamento da HTA pós-TR. Todavia, a escolha do agente deve ter em conta não só a sua eficácia e tolerância nos DTR, mas também o tempo desde o TR; os seus efeitos laterais observados na população e os particularmente associados aos DTR; o nível de albuminúria; o grau de estabilidade hemodinâmica e a possibilidade associada de alteração da perfusão do aloenxerto (especialmente no período logo após o transplante); a presença de comorbilidades que podem indicar ou excluir certos agentes; as interações com medicamentos imunossupressores; e o impacto a longo-prazo na função do aloenxerto, nas DCV e na mortalidade por todas as causas.(93) O tratamento da HTA pós-TR deve incluir ajustamento eventual dos CNIs e gestão de outros fatores de risco cardiovasculares.

Os principais fármacos anti-hipertensivos utilizados nos DTR incluem: BCC, IECAs, ARAs, diuréticos, β -bloqueadores, α -antagonistas e antagonistas da aldosterona.(48, 49, 73, 88)

A HTA que surge nas primeiras semanas a meses após o transplante pode ser influenciada pela sobrecarga de volume, doses mais elevadas de CS e de CNIs e FRE. O tratamento nestes doentes centra-se na obtenção de um estado euvolémico normal e na instituição de doses inferiores de CS e CNIs, evitando simultaneamente episódios de RA.(49) Os diuréticos tiazídicos ou da ansa devem ser considerados nos casos de hipervolemia.(95) Estes estão associados a hipocaliémia e os tiazídicos também potenciam o desenvolvimento de hiperuricemia, dislipidémia e intolerância à glicose e estão indicados no tratamento de comorbilidades como ICC com disfunção sistólica, prevenção do AVC recorrente e quando há risco elevado de doença coronária.(73) A maioria dos doentes necessitará de uma terapia com combinação de vários fármacos para atingir os valores alvo de PA, e a literatura indica que os diuréticos tiazídicos podem ser incluídos na maioria dos casos.(73, 88)

Os BCC são considerados terapêutica *standard* no tratamento da HTA pós-TR, sendo usados frequentemente.(49, 96) Ao provocarem vasodilatação neutralizam a vasoconstrição arteriolar aferente induzida pelos CNIs, conduzindo a uma redução da PA média e da RVR total e a um aumento do FSR e da TFG, devendo assim ser usados inicialmente.(95) Estes atenuam a nefrotoxicidade induzida pelos CNIs, sobretudo pela CsA, controlam a HTA, previnem a necrose tubular aguda pós-transplante e reduzem o risco de perda do aloenxerto.(95, 97, 98) Os BCC não-dihidropiridínicos (nomeadamente o diltiazem) inibem o citocromo P450 C3A4 responsável pela metabolização dos CNIs e mTORis(48, 93), provocando um aumento dos níveis séricos destes imunossupressores. Tal permite a redução das doses destes imunossupressores e consequentemente do seu custo, porém, mediante administração concomitante de não-dihidropiridinas com CNIs ou mTORis deve ser efetuada uma correta monitorização dos seus níveis séricos, porque um aumento desajustado dos valores plasmáticos dos CNIs pode incrementar o risco de nefrotoxicidade.(93) As dihidropiridinas (ex: nifedipina ou amlodipina) partilham estas propriedades mas em bem menor extensão, tornando-as mais fáceis de usar nos DTR, apesar de estarem associadas ao desenvolvimento de edema pelo seu efeito vasodilatador.(48) Os BCC promovem a regressão da HVE e estão indicados no tratamento de diversas patologias cardiovasculares.(73)

Os β -bloqueadores possuem efeitos na HTA pós-TR ao reduzirem o nível de atividade do SNS.(95, 99, 100) Tratam-se de fármacos cardioprotetores que devem ser considerados como 1ª linha no tratamento da HTA pós-TR em doentes com doença coronária, ICC com disfunção sistólica, taquicardia supraventricular e no pós-EAM.(73, 88) A administração de β -bloqueadores está associada a um aumento da sobrevida dos DTR.(100) Estes não têm efeitos significativos na perfusão renal, TFG e RVR.(95, 100) Nos DTR, a sobre-atividade simpática continua mesmo após o TR, aumentando ainda mais nas primeiras semanas após a cirurgia, especialmente em doentes tratados com CsA. Trata-se do período mais vulnerável, onde a taxa pós-operatória de eventos cardiovasculares major e a mortalidade são mais elevadas.(100) O uso de β -bloqueadores neste período, e no período peri-operatório, pode ser benéfico e permitir maior cardioproteção.(100) Estes fármacos estão associados a intolerância à glicose, camuflagem de sinais de hipoglicemia e dislipidémias.(73, 100)

Os benefícios da administração de IECAs/ARAs em termos de proteção cardiovascular e de redução da proteinúria e da progressão da DRC já há muito que são conhecidos na população não transplantada, porém, a sua utilização no tratamento da HTA pós-TR não é tão consensual, porque os estudos realizados até agora são inconclusivos relativamente aos benefícios a longo-prazo cardiovasculares e na

sobrevida do aloenxerto e do doente.(49) Hillebrand et al.(2009)(101) verificaram que o tratamento a longo-prazo(>2anos) com IECAs/ARAs aumentou a sobrevida do aloenxerto, sobretudo em diabéticos. Todavia, noutro estudo(102) foi reportado que a terapêutica com IECAs/ARAs não exerce melhoria na sobrevida do aloenxerto e do doente. Cross et al.(2009)(98) demonstraram que, comparativamente aos BCC, os IECAs estavam associados a reduções na proteinúria, TFG e hemoglobina e a um aumento da hipercaliémia. Apesar destes efeitos laterais, os IECAs/ARAs reduzem a PA e a proteinúria. Os efeitos protetores renais dos IECAs/ARAs em doentes hipertensos com proteinúria sustentam a sua indicação como agentes de 1ª linha no tratamento da HTA pós-TR em doentes com proteinúria $\geq 1\text{g}/\text{dia}$.(73) O uso de fármacos bloqueadores do SRAA deve ser protelado para lá dos primeiros 3 meses pós-TR até que a função renal e os eletrólitos estabilizem, dado os seus efeitos hipercaliémico e hemodinâmico na TFG. Além disso, o ligeiro aumento de creatinina sérica induzido pelos IECAs/ARAs mascara e dificulta o diagnóstico de um episódio de RA que é mais comum neste período.(99)

Concluindo, não existe nenhum algoritmo de tratamento pré-estabelecido. O melhor esquema terapêutico é o que mais eficazmente coloque a PA no alvo. O importante é que o fármaco ou combinação de fármacos escolhidos seja eficaz e não cause eventos adversos relevantes. Algumas sugestões podem ser propostas, nomeadamente o uso de BCC dihidropiridínicos no período pós-TR inicial pela sua eficácia na redução da PA e pela neutralização dos efeitos vasoconstritores dos CNIs.(88) Os diuréticos tiazídicos/da ansa sempre que haja evidência de sobrecarga de volume. Em doentes com ICC e diabéticos com maior risco de DCV, os IECAs/ARAs e β -bloqueadores podem ser preferidos aos BBC, exceto se a HTA for de difícil controlo com esses agentes.(88) Em doentes proteinúricos, os IECAs/ARAs, combinados ou não, permanecem os fármacos de 1ª linha.

16. PARÂMETROS CLÍNICOS/LABORATORIAIS MAIS ADEQUADOS NA VIGILÂNCIA DOS DTR

Verifica-se que a grande maioria dos DTR hipertensos mantêm níveis de PA aquém do desejável.(50-52) A monitorização da PA é essencial para avaliar o nível de controlo da PA e orientar a estratégia terapêutica mais adequada no caso dos doentes não controlados. Os níveis de PA devem ser medidos em cada consulta.(73, 90) A monitorização convencional da HTA pós-TR consiste, tal como o seu diagnóstico, na MCPA.(48, 99) Novos estudos têm sublinhado os benefícios da ABPM relativamente à MCPA nos DTR.(52, 103) A ABPM permite o diagnóstico de HTA noturna, que é mais significativa do que a PA diurna como fator prognóstico de eventos cardiovasculares.(99) Esta acelera o desenvolvimento de lesões de órgão-alvo, verificando-se que por cada 10% de redução da PAS noturna a TFG aumenta aproximadamente $5\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.(104) Apesar de ainda não representar um método *standard* nos DTR, a monitorização da PA através da ABPM deve ser fomentada dada a maior fiabilidade dos resultados.(53)

A TFG é considerada o melhor indicador da função renal total, constituindo-se como um preditor da sobrevida a longo-prazo do aloenxerto e um fator de risco independente para mortalidade cardiovascular.(105) A medição da TFG pode ser obtida através de marcadores exógenos como os radioisótopos inulina – *gold-standard* – e iotalamato e agentes de contraste não radioativos, ou através de marcadores endógenos como a

CrS e a CyC.(106) A medição seriada da CrS tornou-se o marcador mais comumente utilizado para determinar a TFG, sendo recomendada a sua medição na monitorização dos DTR.(73) O nível de CrS é um preditor independente da sobrevida a longo-prazo do aloenxerto e do doente.(105) O uso da CrS como marcador de determinação da TFG tem a desvantagem de sobrestimar a TFG. O cálculo da eTFG está recomendada aquando da medição dos valores de CrS, usando qualquer uma das fórmulas validadas para adultos.(73) Todavia, dados emergentes de estudos em DTR demonstram que as equações baseadas na CyC estimam melhor a TFG do que as baseadas na CrS, e que os níveis séricos de CyC correlacionam-se melhor com a TFG do que os da CrS, especialmente em níveis mais elevados de TFG.(105) Uma das limitações das fórmulas eTFG baseadas na CyC nos DTR é o facto dos CS aumentarem os níveis de CyC. Dada a escassez de estudos de validação em DTR, o uso clínico regular das fórmulas baseadas na CyC ainda não é sustentado.(73) Nenhuma das fórmulas usadas para estimar a TFG demonstrou consistentemente ser superior às demais.(73)

A presença de proteinúria, mesmo em níveis reduzidos, aumenta o risco de falência do aloenxerto, daí que a sua deteção pode melhorar os *outcomes* do aloenxerto.(107, 108) Esta pode ser medida quantitativamente através da colheita de urina pontual em que se avalia as razões proteína/creatinina e albumina/creatinina, ou na urina 24h. A proteinúria deve ser medida pelo menos uma vez no 1º mês, trimestralmente durante o 1º ano e depois anualmente. A biópsia do enxerto ajuda a determinar a etiologia da proteinúria e a tratar algumas causas tratáveis de lesão do enxerto.(105)

Mediante um aumento persistente e inexplicável da CrS, novo surgimento de proteinúria, proteinúria \geq 3g/24h, ou quando a CrS não retorna aos valores basais após tratamento para RA, ou a função renal esperada não é atingida nos primeiros 1-2 meses após o TR, é recomendada a realização de uma biópsia do aloenxerto após exclusão de outros fatores para a sua disfunção.(73) A ecografia renal, nomeadamente com doppler, permite diagnosticar várias patologias que são responsáveis pela disfunção do aloenxerto, como a estenose AR pós-TR, trombose venosa, obstrução urinária, entre outras.(73) Serve também para orientar as biópsias do aloenxerto.

A monitorização dos DTR deve incluir ainda o rastreio de doenças que podem estar associadas à história médica pré-transplante do doente, ao estado imunológico ou à terapia imunossupressora pós-transplante.(107) Esta última associa-se a efeitos adversos imunossupressores como aumento do risco de infeções e neoplasias; e a efeitos não-imunossupressores, nomeadamente DCV, hiperlipidemia ou DM.(107) A monitorização dos DTR deve incluir testes de avaliação dos perfis glicémico e lipídico, hemograma e rastreios neoplásicos e infecciosos adequados.

17. CONCLUSÃO

Apesar do diagnóstico e o tratamento serem cada vez mais precocemente efetuados, a HTA ainda continua a ser uma patologia com uma significativa carga lesional, atingindo múltiplos órgãos-alvo. Embora o rim seja um desses órgãos-alvo, qualquer patologia primária renal que condicione parca filtração renal e provoque redução da TFG e hipervolemia pode também causar HTA. A relação bidirecional entre a HTA e a DRC baseia-se no facto de cada uma delas promover a progressão e o agravamento da outra. As DCV são a principal causa de morbilidade e mortalidade quer nos doentes renais crónicos terminais, quer nos DTR, e para estas contribui em muito a presença de HTA. Apesar do TR ter revolucionado o tratamento da DRT, benefício na mesma proporção não foi obtido no que se refere ao tratamento da HTA. Somente uma

minoria dos DTR exibe valores tensionais normais, com a maioria a manter HTA no pós-TR. A presença de HTA nestes doentes não só contribui para a disfunção e falência do aloenxerto como também para o aumento da morbilidade e mortalidade, dado o seu impacto nas DCV. Investigação futura poderá elucidar qual o melhor regime imunossupressor a usar nos DTR por forma a impedir a rejeição do aloenxerto e o desenvolvimento de HTA. Dentro dos regimes anti-hipertensivos, mais estudos são necessários para estabelecer o regime ideal, dado que o conhecimento atual não permite estabelecer a primazia dum esquema terapêutico. É imperativo um melhor controlo tensional dos doentes hipertensos nos períodos pré e pós-TR.

18. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Boston, MA: Springer US; 2016. p. 1-20.
2. Organization WH. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Geneva; 2013.
3. Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C. Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. *Int J Hypertens*. 2011;2011:132405.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
5. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015(220):1-8.
6. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens*. 2014;32(6):1211-21.
7. Kotchen TA. Chapter 298: Hypertensive Vascular Disease. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine 19th Edition*: McGraw Hill; 2015. p. 1611-27.
8. Chapter 13. Secondary hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(4):349-61.
9. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
10. Taler SJ. Secondary causes of hypertension. *Prim Care*. 2008;35(3):489-500, vi.
11. Oparil S, Zaman M, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(9):761-76.
12. Foëx P, Sear JW. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2004;4(3):71-5.
13. Touyz RM, Montezano AC. Hypertensive Vasculopathy. In: Lanzer P, editor. *PanVascular Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1595-618.
14. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive Heart Disease. *Hypertens Res*. 2005;28(3):191-202.
15. Vidt DG, Prisant LM. Hypertensive Heart Disease. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2005;7(4):231-8.
16. Schmieder RE. End Organ Damage In Hypertension. *Dtsch Arztebl International*. 2010;107(49):866-73.
17. Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential. *Pharmacol Ther*. 2006;111(1):81-98.
18. Gandhi A, Garg J, Bakris GL. Hypertension and Peripheral Vascular Disease. In: Caralis DG, Bakris GL, editors. *Lower Extremity Arterial Disease*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 75-83.
19. Clement DL, De Buyzere ML, Duprez DA. Hypertension in peripheral arterial disease. *Curr Pharm Des*. 2004;10(29):3615-20.
20. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016.
21. Katsi V, Marketou M, Vlachopoulos C, Tousoulis D, Souretis G, Papageorgiou N, et al. Impact of arterial hypertension on the eye. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(6):581-90.
22. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(22):2310-7.

23. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens*. 2014;28(2):74-9.
24. Joanne M. Bargman, Skorecki K. Chapter 335: Chronic Kidney Disease. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine* 19th Edition: McGraw Hill; 2015. p. 1811-21.
25. Lopez-Novoa JM, Martinez-Salgado C, Rodriguez-Pena AB, Lopez-Hernandez FJ. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther*. 2010;128(1):61-81.
26. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.
27. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
28. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States [Internet]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2016 [cited 20/12/2016]. Available from: <https://www.usrds.org/adr.aspx>.
29. Relatório Gabinete de Registo da SPN. Tratamento Substitutivo Renal da Doença Renal Crónica Estadio V em Portugal [Internet]. Sociedade Portuguesa de Nefrologia. 2015. Available from: http://www.spnefro.pt/noticias/2016/129_gabinete_registo_2015.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;1-150.
31. Evans PD, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*. 2011;39(7):402-6.
32. Bostrom MA, Freedman BI. The spectrum of MYH9-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1107-13.
33. Ravera M, Re M, Deferrari L, Vettoretti S, Deferrari G. Importance of Blood Pressure Control in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(4 suppl 2):S98-S103.
34. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(2):116-22.
35. Quiros PL, Ceballos M, Remon C, Hernandez Romero MC, Benavides B, Perez Perez-Ruilopez MA, et al. Systemic arterial hypertension in primary chronic glomerulonephritis: prevalence and its influence on the renal prognosis. *Nefrologia*. 2005;25(3):250-7.
36. Ihm CG. Hypertension in Chronic Glomerulonephritis. *Electrolyte Blood Press*. 2015;13(2):41-5.
37. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of Hypertension in CKD. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2015;22(2):88-95.
38. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):441-51.
39. Townsend RR, Taler SJ. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(9):555-63.
40. Ridao N, Luño J, de Vinuesa SG, Gómez F, Tejedor A, Valderrábano F. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(suppl 1):70-3.
41. Sternlicht H, Bakris GL. Management of Hypertension in Diabetic Nephropathy: How Low Should We Go? *Blood Purification*. 2016;41(1-3):139-43.
42. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(1):28-41.

43. Sans-Atxer L, Torra R, Fernandez-Llama P. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Clin Kidney J.* 2013;6(5):457-63.
44. Ecdar T, Schrier RW. Hypertension in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease: Early Occurrence and Unique Aspects. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2001;12(1):194-200.
45. Corpa MVN, Soares V. Systemic Hypertension in Patients with Glomerulonephritis Renal Failure. 2002;24(3):347-52.
46. Parajuli S, Clark DF, Djamali A. Is Kidney Transplantation a Better State of CKD? Impact on Diagnosis and Management. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2016;23(5):287-94.
47. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(5):281-6.
48. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(2):331-41.
49. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(6):1248-60.
50. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases.* 2004;43(6):1071-81.
51. Fernando V, Vincent P, Ilan S, Valerie G, Sylvie D, Georges M, et al. Prevalence and risk factors of noncontrolled and resistant arterial hypertension in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2015;99(5):1016-22.
52. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation.* 2009;87(12):1864-9.
53. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando).* 2010;24(3):105-20.
54. Thomas B, Taber DJ, Srinivas TR. Hypertension after kidney transplantation: a pathophysiologic approach. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(5):458-69.
55. Opelz G, Dohler B, Collaborative Transplant S. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant.* 2005;5(11):2725-31.
56. Yu H, Kim HS, Baek CH, Shin EH, Cho HJ, Han DJ, et al. Risk Factors for Hypertension After Living Donor Kidney Transplantation in Korea: A Multivariate Analysis. *Transplant Proc.* 2016;48(1):88-91.
57. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutierrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 3:iii62-6.
58. Reeves-Daniel AM, DePalma JA, Bleyer AJ, Rocco MV, Murea M, Adams PL, et al. The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(5):1025-30.
59. Hauser IA, Schaeffeler E, Gauer S, Scheuermann EH, Wegner B, Gossmann J, et al. ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1501-11.
60. Kuypers DR, Naesens M, de Jonge H, Lerut E, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Tacrolimus dose requirements and CYP3A5 genotype and the development of calcineurin inhibitor-associated nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Ther Drug Monit.* 2010;32(4):394-404.
61. Li Y, Yan L, Shi Y, Bai Y, Tang J, Wang L. CYP3A5 and ABCB1 genotype influence tacrolimus and sirolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Springerplus.* 2015;4:637.

62. Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, Boso V, Reig J, Poveda JL, et al. Effect of CYP3A5*3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(1):38-48.
63. Grisk O, Steinbach AC, Ciecholewski S, Schluter T, Kloting I, Schmidt H, et al. Multidrug resistance-related protein 2 genotype of the donor affects kidney graft function. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(4):276-88.
64. Debout A, Foucher Y, Trebern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* 2015;87(2):343-9.
65. Tennankore KK, Kim SJ, Alwayn IP, Kiberd BA. Prolonged warm ischemia time is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2016;89(3):648-58.
66. Shrestha BM, Haylor J. Biological pathways and potential targets for prevention and therapy of chronic allograft nephropathy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:482438.
67. An JN, Lee JP, Oh YJ, Oh YK, Ha JW, Chae DW, et al. Incidence of post-transplant glomerulonephritis and its impact on graft outcome. *Kidney Res Clin Pract.* 2012;31(4):219-26.
68. Morozumi K, Takeda A, Otsuka Y, Horike K, Gotoh N, Watarai Y. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation: An update of selected areas and the impact of protocol biopsy. *Nephrology.* 2014;19:6-10.
69. Cosio FG, Pelletier RP, Pesavento TE, Henry ML, Ferguson RM, Mitchell L, et al. Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients. *Kidney Int.* 2001;59(3):1158-64.
70. Polytimi L, Sofia G, Paris P. Close to transplant renal artery stenosis and percutaneous transluminal treatment. *J Transplant.* 2011;2011:219109.
71. Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(3):211-8.
72. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transplant International.* 2013;26(7):662-72.
73. Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2009;9(3):S1-S157.
74. Khurana A, Brennan DC. Current Concepts of Immunosuppression and Side Effects. In: Liapis H, Wang HL, editors. *Pathology of Solid Organ Transplantation.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 11-30.
75. Haller MC, Kammer M, Kainz A, Baer HJ, Heinze G, Oberbauer R. Steroid withdrawal after renal transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Med.* 2017;15(1):8.
76. Andrade-Sierra J, Rojas-Campos E, Cardona-Muñoz E, Evangelista-Carrillo LA, Gómez-Navarro B, González-Espinoza E, et al. Early Steroid Withdrawal in Recipients of a Kidney Transplant From a Living Donor: Experience of a Single Mexican Center. *Transplantation Proceedings.* 2016;48(1):42-9.
77. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation.* 2010;89(1):1-14.
78. Reis F, Parada B, Teixeira de Lemos E, Garrido P, Dias A, Piloto N, et al. Hypertension induced by immunosuppressive drugs: a comparative analysis between sirolimus and cyclosporine. *Transplant Proc.* 2009;41(3):868-73.
79. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A, et al. Sirolimus Does Not Exhibit Nephrotoxicity Compared to Cyclosporine in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2002;2(5):436-42.
80. Vitko S, Wlodarczyk Z, Kyllönen L, Czajkowski Z, Margreiter R, Backman L, et al. Tacrolimus Combined with Two Different Dosages of Sirolimus in Kidney Transplantation: Results of a Multicenter Study. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(3):531-8.

81. Liu JY, You RX, Guo M, Zeng L, Zhou P, Zhu L, et al. Tacrolimus Versus Cyclosporine as Primary Immunosuppressant After Renal Transplantation: A Meta-Analysis and Economics Evaluation. *Am J Ther.* 2016;23(3):e810-24.
82. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(5):968-73.
83. Morales JM. Influence of the new immunosuppressive combinations on arterial hypertension after renal transplantation. *Kidney International.* 2002;62:S81-S7.
84. Margreiter R, European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study G. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet.* 2002;359(9308):741-6.
85. Lucey MR, Abdelmalek MF, Gagliardi R, Granger D, Holt C, Kam I, et al. A Comparison of Tacrolimus and Cyclosporine in Liver Transplantation: Effects on Renal Function and Cardiovascular Risk Status. *American Journal of Transplantation.* 2005;5(5):1111-9.
86. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JI, Christiaans MH, Vos PF, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant.* 2004;4(6):937-45.
87. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol.* 2012;25(3):269-75.
88. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transplant International.* 2011;24(6):523-33.
89. Lopez-Soler RI, Chan R, Martinolich J, Park L, Ata A, Chandolias N, et al. Early steroid withdrawal results in improved patient and graft survival and lower risk of post-transplant cardiovascular risk profiles: A single-center 10-year experience. *Clin Transplant.* 2016.
90. Baker R, Jardine A, Andrews P. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. Post-operative Care of the Kidney Transplant Recipient UK Renal Association 2011 [Available from: www.renal.org/guidelines.
91. Gupta G, Unruh ML, Nolin TD, Hasley PB. Primary Care of the Renal Transplant Patient. *Journal of General Internal Medicine.* 2010;25(7):731-40.
92. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. IV.5.2. Cardiovascular risks. Arterial hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2002;17(suppl 4):25-6.
93. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney international Supplements.* 2012;2:370-1.
94. van den Berg E, Geleijnse JM, Brink EJ, van Baak MA, Homan van der Heide JJ, Gans ROB, et al. Sodium intake and blood pressure in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2012;27(8):3352-9.
95. Baroletti SA, Gabardi S, Magee CC, Milford EL. Calcium Channel Blockers as the Treatment of Choice for Hypertension in Renal Transplant Recipients: Fact or Fiction. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2003;23(6):788-801.
96. Kurnatowska I, Królikowski J, Jesionowska K, Marczak A, Krajewska J, Zbróg Z, et al. Prevalence of arterial hypertension and the number and classes of antihypertensive drugs prescribed for patients late after kidney transplantation. *Ann Transplant.* 2012;17(1):50-7.
97. Shilliday IR, Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007(4).

98. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell PJ, Craig JC. Antihypertensives for Kidney Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplantation*. 2009;88(1):7-18.
99. Thomas B, Weir MR. The Evaluation and Therapeutic Management of Hypertension in the Transplant Patient. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(11):95.
100. Aftab W, Varadarajan P, Rasool S, Kore A, Pai RG. Beta and angiotensin blockades are associated with improved 10-year survival in renal transplant recipients. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e000091.
101. Hillebrand U, Suwelack BM, Loley K, Lang D, Reuter S, Amler S, et al. Blood pressure, antihypertensive treatment, and graft survival in kidney transplant patients. *Transpl Int*. 2009;22(11):1073-80.
102. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3257-62.
103. Ahmed J, Ozorio V, Farrant M, Van Der Merwe W. Ambulatory vs office blood pressure monitoring in renal transplant recipients. *J Clin Hypertens*. 2015;17(1):46-50.
104. Wadei HM, Amer H, Taler SJ, Cosio FG, Griffin MD, Grande JP, et al. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1607-15.
105. Santos J, Martins LS. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Still searching for the best marker. *World J Nephrol*. 2015;4(3):345-53.
106. Josephson MA. Monitoring and managing graft health in the kidney transplant recipient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1774-80.
107. Hariharan S. Recommendations for outpatient monitoring of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(4 Suppl 2):S22-36.
108. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria After Kidney Transplantation, Relationship to Allograft Histology and Survival. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(12):2748-56.

19. ANEXOS

➤ Tabela 1

Classificação e definição dos níveis de PA no consultório, em mmHg (ESC)(4)			
Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
HTA grau I	140-159	e/ou	90-99
HTA grau II	160-179	e/ou	100-109
HTA grau III	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

➤ Tabela 2

Causas de HTA secundária	
Renal	Doença renal parenquimatosa, DRP, Tumores renais, Uropatia obstrutiva
Renovascular	Arteriosclerótica, Displasia fibromuscular
Endócrinas	Aldosteronismo primária, Síndrome de Cushing, Feocromocitoma, Deficiência da 17α-hidroxilase, Deficiência da 11β-hidroxilase, Deficiência da 11-hidroxiesteroide desidrogenase, Hipotireoidismo, Hipertireoidismo, Acromegalia, Hiperparatireoidismo
Neurogénicas	Psicogénica, Síndrome diencefálica, Disautonomia familiar, Hipertensão intracraniana aguda, Polineurite, Secção aguda da espinal medula
Farmacológicas/Drogas	Anti-inflamatórios não esteróides, Eritropoietina, inibidores MAO, CsA, Antidepressivos tricíclicos, Doses elevadas de estrogénios, CS, Cocaína, Supressores do apetite
Outras	SAOS, Coartação da aorta, Preeclampsia/eclampsia

➤ Figura 1

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Prognóstico da DRC com base na categoria de TFG e albuminúria. Verde: baixo risco (se não tem outros marcadores de doença renal não é DRC); Amarelo: risco moderadamente alto; Laranja: risco elevado; Vermelho: risco muito elevado.

Adaptado de KDIGO 2012(30)